

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/40074 A1

- (51) International Patent Classification: A61L 27/32, 27/06, 27/10, A61F 2/30, A61C 8/00 (74) Agent: BRAUN, André; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/13364 (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 19 November 2001 (19.11.2001) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: PCT/EP00/11510 20 November 2000 (20.11.2000) EP
- (71) Applicants (for all designated States except US): UNIVERSITE DE GENEVE [CH/CH]; 24, rue Général-Dufour, CH-1211 Genève 4 (CH). ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE [CH/CH]; CH-1015 Lausanne (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): DESCOUTS, Pierre [FR/FR]; Le Grand Pré bis, F-74160 Neydons (FR). ARONSSON, Björn-Owe [SE/CH]; Chemin de la Grande-Gorge 9, CH-1255 Veyrier (CH). GRÄTZEL, Michael [DE/CH]; Chemin du Marquisat 7A, CH-1025 St. Sulpice (CH). VIORNERY, Carine [FR/FR]; 19, rue Koenig, F-29660 Carantec (FR). PECHY, Peter [HU/CH]; Avenue Victor Ruffy 17, CH-1012 Lausanne (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ENDOSSEOUS IMPLANT

(57) Abstract: Endosseous implant to be applied to a human or animal bone, wherein the surface of the implant is made from titanium or a titanium alloy, said implant having a smooth or rough surface texture, which is characterized in that said surface has been treated with at least one selected organic phosphonate compound or a pharmaceutically acceptable salt or ester or an amide thereof; process for producing said implants.

WO 02/40074 A1

Endosseous Implant

The present invention relates to a metallic endosseous implant made from titanium or a titanium alloy to be applied to a human or animal bone, said implant having a smooth or rough surface texture, and wherein said surface has been treated with at least one selected organic compound carrying one or more phosphonic acid group [ $-P(O)(OH)_2$ ] or a derivative thereof, preferably as a pharmaceutically acceptable salt or ester or amide thereof. It has been shown that such chemically modified surface surprisingly enhances the bone bonding strength. Implants according to the present invention may be used as prostheses in medicine, more specifically in orthopaedics, for replacing or strengthening broken or diseased bones, and in dentistry, for anchoring artificial teeth and for anchoring of bone anchored hearing prosthesis.

Implants which are used as prostheses in medicine for replacing or strengthening broken or diseased bones or as artificial teeth are known. These implants must be made of a non-corrosive material and must be compatible with the surrounding tissue without producing immunologic reactions effecting rejection by the body. In the following the terms "surface" or "contact surface" refer to the titanium or a titanium alloy implant surface not yet treated according to the present invention and the term "modified surface" to the surface treated according to the present invention.

It is known that to implant devices in the form of screws, plates, nails, pins, and specially formed parts into the skeletal structure of humans and animals as artificial prosthetic is a means for permanent replacement of missing structural parts or as permanent anchoring devices. An

excellent "osseointegration" is required for those situations where the implanted device should remain permanently adhered to the contacting bone surface.

- It is generally known to use titanium metal or titanium alloys for such implants. When carefully produced, the titanium implant with its surface oxide exhibits biocompatibility in the sense that it remains passive for bone regeneration and does not per se induce adverse reactions such as inflammation or soft tissue generation or encapsulation. The interface obtained between the implant and the bone tissue normally consists of a protein layer of about 100 nm to 1  $\mu$ m thickness preventing the bone tissue from being in direct molecular contact with the implant.
- The actual state of the art for endosseous implants is based on different approaches, for example (i) the creation of a suitable roughness of the implant surface giving a mechanical interlocking between bone and implant and/or (ii) coating the titanium or titanium alloy surface of the implant, e.g. with an artificial hydroxyapatite for improving the healing process and the bone-implant intimate contact.

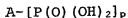
- It is known that a high surface roughness on titanium implants increases the mechanical stability of the implant in the bone tissue. Mechanical surface treatment significantly alters the topography, while the surface chemistry remains substantially unchanged. The disadvantages of an implant with a high surface roughness are that a purely mechanical anchoring is very sensible to micromotions which may lead to a deterioration of the mechanical anchorage and that the osseointegration time of the implant is relatively long.

Coating the surface of the implant with an artificial hydroxyapatite decreases the osseointegration time. However, it is very difficult, if not impossible, to produce hydroxyapatite coatings with a long term stability on load bearing implants. The interface between the coating and the implant is often disrupted or the coatings are flaked off.

US 5,733,564 suggests to use selected bisphosphonates which are known drug substances for the promotion of bone tissue formation by coating titanium metal surfaces of prostheses or implants with these compounds.

It has now been found that if the surface of a titanium or a titanium alloy endosseous implant has been treated with at least one selected organic compound as defined herein below carrying one or more phosphonic acid groups or a derivative thereof, preferably an ester, an amide or a salt thereof, as defined herein below, said surface shows a surprisingly improved bone bonding strength and a surprisingly shortened osseointegration time compared to the non treated surface and does not have the disadvantages as known for surfaces having a hydroxyapatite coating.

The present invention is defined in the claims. The present invention specifically refers to an endosseous implant to be applied to a human or animal bone, wherein the surface of the implant is made from titanium or a titanium alloy, said implant having a smooth or rough surface texture, which is characterized in that said surface has been treated with at least one organic compound corresponding to the general formula (I):



(I),

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof, wherein A means  $A_1$  or  $A_2$ , and

$A_1$  is a residue of a linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated, hydrocarbon residue with n carbon atoms, whereby said residue may be substituted by hydroxyl and/or carboxyl and optionally further interrupted by one or more oxygen and/or sulphur and/or nitrogen atoms, carrying p phosphonic acid groups, wherein n is a number from 1 to 70, preferably 1 to 40, preferably 1 to 22, and

when n is 1 and p is 2: A is  $-\text{CH}_2-$ , or

when n is 1: p is 3 or 4, preferably 3, or

when n is 2 to 10: p is 2, provided each phosphonic acid group or phosphonic acid ester group is bound to a different carbon atom within the same molecule; or

when n is 2 to 10: p is 3, 4, 5 or 6, preferably 3, 4 or 5, preferably 3 or 4; or

when n is 11 to 70: p is 2, 3, 4, 5 or 6, preferably 2, 3, 4 or 5, preferably 2, 3 or 4;

or A means  $A_2$  and

$A_2$  is a residue of an amino acid or of a sequence of amino acids resp. of a protein or of a polypeptide, preferably a residue of the superfamily of Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ); or a residue of a specific drug molecule, wherein each residue  $A_2$  carries p phosphonic acid groups, and

p is 1 to 6, preferably 1, 2, 3 or 4, preferably 1, 2, or 3, when  $A_2$  is a residue of an amino acid or of a sequence of amino acids resp. of a protein or of a polypeptide; or

p is 1 or 3-6, preferably 1, when  $A_2$  is a residue of a  
5 specific drug molecule originally not bearing any phosphonic group, optionally falling under the definition given for  $A_1$ .

The present invention further refers to a process for producing the implant according to the present invention  
10 which is characterized in that said surface is treated with at least one organic compound of formula (I) or a derivative thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof.

It is assumed that the phosphonate compounds as specified  
15 herein, especially as acids or salts, form a covalent bond with the surface of the implant thereby improving the osseointegration properties of said surface to a remarkable and unexpected extent. The present invention however is not bound to this explanation.

20  $A_1$  preferably is a saturated hydrocarbon residue of the formula  $-(C_nH_{2n+2-p})-$ , wherein n means 1 to 70, preferably 1 to 40, preferably 1-22. Preferred is the free acid or the salt form of the compound of formula (I), preferably where the pharmaceutically acceptable salt is an alkali salt,  
25 preferably of sodium or potassium salt. If the pharmaceutically acceptable ester is used, the isopropyl phosphonate or ethyl phosphonate esters are preferred, examples of such esters are: tetra isopropyl methylenediphosphonate, hexaethyl ethane-1,1,2-triphosphonate, hexa-  
30 isopropyl butane-1,1,4-triphosphonate, hexaisopropyl pentane-1,1,5-triphosphonate, hexaisopropyl pentane-2,2,5-triphosphonate, hexaisopropyl hexane-2,2,6-triphosphonate,

octaisopropyl propane-1,1,3,3-tetrphosphonate, octaisopropyl heptane-1,4,4,7-tetrphosphonate, octaisopropyl nonane-1,5,5,9-tetrphosphonate.

- The metallic surface of the endosseous implant to be treated according to the present invention may be made from titanium or a titanium alloy as known to be used for the production of endosseous implants. Titanium alloys may be made from titanium and any other metal known to form an alloy with titanium, such as chromium, niobium, tantalum, vanadium, zirconium, aluminium, cobalt, nickel and/or stainless steels. Such titanium metal alloys for making implants are known per se and are described for example in Breime et al., *Metals as Biomaterials*, pp. 1-71 (1998) the contents of which are incorporated herein by reference.
- Implants according to the present invention may be in the form of screws, plates, nails, pins, and specially formed parts and may be used as prostheses in medicine, more specifically in orthopaedics, for replacing or strengthening broken or diseased bones, and in dentistry, for anchoring artificial teeth and for anchoring of bone anchored hearing prosthesis into the skeletal structure of humans and animals. The surface area of the implant which is to be bound to the body tissue resp. bones, may have a smooth or rough surface texture. Such surface textures are known and can be obtained for example by treating the surface mechanically and/or with acids and/or electrolytically and/or with a glow-discharge plasma and/or plasma spraying and/or or by electro machining. Such materials and processes have been described in different publications, for example in B.-O. Aronsson et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 35 (1997), pp. 49f., the contents of which are incorporated herein by reference.

Examples of compounds of formula (I) wherein A is a residue of a saturated hydrocarbon are polyphosphonic acids such as methylenediphosphonic acid, ethane-1,2-diphosphonic acid, propane-1,3-diphosphonic acid, propane-  
5 1,3-diphosphonic acid, ethane-1,1,2-triphosphonic acid, butane-1,1,4-triphosphonic acid, pentane-1,1,5-triphosphonic acid, pentane-2,2,5-triphosphonic acid, hexane-2,2,6-triphosphonic acid, pentane-1,1,5,5-tetraphosphonic acid, heptane-1,4,4,7-tetraphosphonic acid, propane-  
10 1,1,3,3-tetraphosphonic acid, or nonane-1,5,5,9-tetraphosphonic acid.

Examples of compounds of formula (I) wherein A is a residue of a protein resp. polypeptide in the form of a Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) in which are  
15 included the all members of the superfamily of growth factors and particularly the TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 4, and TGF- $\beta$ 5 as described for example in A.B. Roberts, M.B. Sporn, Handbook of Experimental Pharmacology, 95 (1990) pp. 419-472 or D.M. Kingsley, Genes and Development  
20 8 (1994) p. 133-146, and references therein, where the peptide chain has been modified to contain an alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof. In this sense the compound of formula (I) represents a  
25 Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) as defined by the members of the superfamily of growth factors, preferably the TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 4, and TGF- $\beta$ 5, wherein each time the peptide chain has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or a derivative  
30 thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof.

Examples of compounds of formula (I) wherein A is a residue of a Bone Morphogenic Protein (BMP) (being a



subfamily to the TGF family) e.g., the BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, as found for example in J.M. Wozney et. al., Science 242 (1988) 1528-1534; A.J. Celeste et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990) 9843-9847; E. Özkaynak et al., J. Biol. Chem. 267 (1992) 25220-25227 ; Takao et al., Biochem. Biophys. Res. Com. 219 (1996) 656-662 ; WO 93/00432 ; WO 94/26893 ; WO 94/26892 ; WO 95/16035 and references therein, where the peptide chain has been modified to contain an alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof. These compounds are incorporated herein by reference. In this sense the compound of formula (I) represents a Bone Morphogenic Protein (BMP), preferably the BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, wherein the peptide chain has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof.

Examples of compounds of formula (I) wherein A is a residue of an amino acid are 2-amino-4,4-bis-(diethoxyphosphoryl)-butyric acid as described for example in O. Fabulet et al., Phosphorus, Sulphur Silicon and Related Elements, 101, 225-234 (1995); 2-amino-5-(diethoxyphosphoryl)-pentanoic acid as described for example in I.G. Andronova et al., Russ. J. Gen. Chem. 66, 1068-1071 (1996); 2-amino-4-phosphonobutyric acid as described for example in X.Y. Jiao et al., Synth. Commun. 22, 1179-1186 (1992) and references therein. Further examples are all the principal twenty amino acids as described for example in L. Stryer, Biochemistry, 3rd edition (1988), pp. 17-22, where the amino acid is modified in an analogous way with

an alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof, preferably wherein the compound of formula (I) is one of the principal twenty amino acids, preferably arginine, 5 glycine, aspartic acid, alanine, valine, proline, serine, threonine, cysteine or lysine, wherein the amino acid has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, said derivative being preferably an ester, an amide or a salt thereof. These 10 compounds are incorporated herein by reference.

Examples of compounds of formula (I) wherein A is a residue of a peptide comprise but are not limited to RGDC-containing peptides, RGDS-peptides, GRGDS-peptides, RGDV-peptides, RGDE-peptides, and/or RGDT-peptides. Such 15 peptides are described for example in Y. Hirano, J. Biomed. Materials Res., 25 (1991), pp. 1523-1534 or in WO 98/52619 and references therein. Included within the scope of the present invention are also similar peptides known to have specific biological activities such as cell 20 attachment or cell attachment prevention, and which are prepared in analogy with the peptides as mentioned above. In this sense the compound of formula (I) is a RGDC-containing peptide, preferably a RGDS-peptide, a GRGDS-peptide, a RGDV-peptide, a RGDE-peptide, and/or a RGDT-peptide, 25 which has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which is preferably an ester, an amide or a salt thereof.

Preferred compounds of formula (I) are those containing a residue A<sub>2</sub> as defined above, preferably a residue of an 30 amino acid or of a sequence of amino acids resp. of a protein or of a polypeptide, preferably a residue of the superfamily of Transforming Growth Factor beta (TGF-β), preferably a Bone Morphogenic Protein (BMP).

The following steps are recommended to be taken for producing the implant according to the present invention, i.e. for treating the surface of the implant with at least one compound of formula (I) above. The implant is first  
5 cleaned in a cleaning bath for removing unwanted molecules resp. impurities from the surface. Preferably the implant is first treated with a degreasing agent, for example an organic solvent such as alcohol, chloroform, and another organic solvent and/or an inorganic detergent such as an  
10 aqueous alkaline solution based on sodium hydroxide or potassium hydroxide. Subsequently, the implant is carefully rinsed in pure water, preferably in distilled ultra-pure water, having preferably a conductivity resistance of at least 15 Mohm\*cm. After cleaning and  
15 rinsing, the implant is dried with flowing nitrogen gas or flowing dry or hot air and stored under controlled conditions. Alternatively after degreasing the implant can be further treated in a glow-discharge plasma for cleaning the surface. The clean surface of the implant is then  
20 treated with at least one compound of formula (I) or an ester or a salt thereof, i.e. with at least one such compound or a mixture thereof. The compound or the mixture of said compounds is brought onto the surface of the implant by any suitable means, like brushing, spraying,  
25 dipping or evaporation, including glow-discharge plasma assisted vapour deposition. The phosphonic acid compound or the ester or the salt thereof is preferably dissolved in a polar solvent, so that a solution with a concentration of from about  $1.0 \times 10^{-5}$  mol/10 ml to  $5 \times 10^{-2}$   
30 mol/10 ml, preferably from about  $5 \times 10^{-4}$  mol/10 ml to  $2.0 \times 10^{-2}$  mol/10 ml with reference to the weight of the solvent is obtained. Preferably the concentration is such that a partial or full (1 % to 100%, preferably 50 % to 100% of a) monomolecular layer is formed on the implant

surface. The preferred solvent is pure distilled water. The implant is left in contact with the solution for a sufficiently long time, preferably for a few minutes up to a few hours. After that the implant is carefully rinsed

5 with pure water and packed with a plastic or metallic clean packaging material preferably into an air tight packaging which preferably is evacuated or filled with an inert gas such as nitrogen or an inert liquid such as pure water as defined herein above. Said pure water may contain

10 inorganic salts, preferably alkali salts, such as alkali chlorides, sulfates, phosphates, phosphonates, preferably the sodium and/or potassium salts, and/or compounds of the formula (I) or an ester or a salt thereof, preferably in a concentration of from about  $1.0 \times 10^{-5}$  mol/10 ml to  $5 \times 10^{-2}$

15 mol/10 ml, preferably from about  $5 \times 10^{-4}$  mol/10 ml to  $2.0 \times 10^{-2}$  mol/10 ml of solvent, which preferably is distilled water.

Analytical investigations, e.g. X-ray Photoelectron Spectroscopy analysis (XPS) or NMR, have shown that on

20 contacting the phosphonic acid compound of formula (I) with the titanium surface of the implant, immediate adsorption takes place. A strong bond is formed between the surface and the phosphonic acid compound so that a chemical surface modification is obtained. Several different

25 alkane polyphosphonic acids as mentioned herein above were synthesized. Dental implants produced with these compounds according to the present invention have shown excellent results.

The compounds according to the general formula (I),

30 wherein p is 3 to 6, preferably 3 or 4, and n is 4 to 70, preferably 4 to 40, preferably 4 to 22, the salts or esters or amides thereof are new. Examples of such compounds are butane-1,1,4-triphosphonic acid, pentane-

- 1,1,5-triphosphonic acid, pentane-2,2,5-triphosphonic acid, hexane-2,2,6-triphosphonic acid, pentane-1,1,5,5-tetraphosphonic acid, heptane-1,4,4,7-tetraphosphonic acid, or nonane-1,5,5,9-tetraphosphonic acid.
- 5 The compounds hexaisopropyl butane-1,1,4-triphosphonate and octaisopropyl heptane-1,4,4,7-tetraphosphonate, resp. a mixture of these compounds, are obtained in that an alkalimetal, preferably sodium, tetra lower alkyl methylenediphosphonate, preferably tetraisopropyl
- 10 methylenediphosphonate, is reacting with at least a stoichiometric amount of a dihalomethane, preferably dibromomethane, in the presence of an organic solvent having no active hydrogen atoms, preferably dry hexane or benzene or toluene.
- 15 The reaction is preferably carried out at a temperature within the range of 30°C to 125°C, preferably 40°C to 110°C, until the reaction is completed, which generally is within a time period of 10 to 48 hours, preferably 18 to 36 hours.
- 20 To the reaction product is then added the purified product of triisopropylphosphite that has been reacted with diisopropyl-3-bromopropane. The obtained mixture of compounds can then be separated in a conventional manner, for example by column chromatography
- 25 In an analogous way, by reacting 1,4-dibromobutane in excess molar ratio in the range 1:6 to 1:0.5 with triisopropylphosphite, surprisingly the new compounds hexaisopropyl pentane-1,1,5-triphosphonate and octaisopropyl nonane-1,5,5,9-tetraphosphonate are produced.
- 30 Further, in an analogous way the hexaisopropyl pentane-2,2,5-triphosphonate and hexaisopropyl hexane-2,2,6-triphosphonate were obtained by reacting equal parts of

tetraisopropylethane-1,1-diphosphonate with diisopropyl-3-bromopropylphosphonate.

The process is further characterised by that these products are hydrolysed to produce the analogous acids by  
5 refluxing them in molar excess of HCl for a time comprised within 1 to 12 hours, preferably 1 to 6 hours. The compounds are then preferably dried under vacuum over  $P_2O_5$ .

The following Examples illustrate but do not limit the present invention.

10 Example 1

Methylenediphosphonic acid was synthesized according to US-patent 3,400,176 and B.A. Arbusov, Pure Appl. Chem. 9 (1967), pp. 307-353 and references therein. The compound  
15 was characterized by NMR ( $^1H$ ,  $^{31}P$ ,  $^{13}C$ ), mass spectroscopic elemental analysis and by its melting point. All these data are in accordance with the literature O.T. Quimby et al., J. of Organomet. Chem. 13, 199-207 (1968).

Propane-1,1,3,3-tetraphosphonic acid was synthesized from tetraisopropyl methylenediphosphonate. The tetraphosphonic  
20 acidic solution was concentrated under vacuum, dried over  $P_2O_5$  under vacuum. The  $^1H$ ,  $^{31}P$  and  $^{13}C$  NMR results ( $D_2O$ ) are in accordance with the given literature data.

In an analogous manner propane-1,3-diphosphonic acid, ethane-1,1,2-triphosphonic acid, butane-1,1,4-triphosphonic acid, pentane-1,1,5-triphosphonic acid, pentane-  
25 2,2,5-triphosphonic acid, hexane-2,2,6-triphosphonic acid, pentane-1,1,5,5-tetraphosphonic acid, heptane-1,4,4,7-tetraphosphonic acid, or nonane-1,5,5,9-tetraphosphonic acid, are synthesized.

Example 2

- A) A sample made from titanium in the form of a circular plate of 14 mm in diameter, having a thickness of 1 mm, is produced in a conventional manner. The sample surface is provided with a smooth surface roughness by mechanical polishing with diamond paste according to standard procedures. By Atomic force microscopy the surface roughness was measured to a  $S_{rms}$  value of ca 6 nm over a surface area of 400 square microns.
- 5 B) The implant as produced in chapter A) above is then put into an aqueous solution of (i) methylenediphosphonic acid [ $1,5 \times 10^{-3}$  mol per 10 ml of distilled water], (ii) ethane-1,1,2-triphosphonic acid [ $1.2 \times 10^{-3}$  mol per 10 ml, in distilled water], (iii) propane-1,1,3,3-tetrakisphosphonic acid [ $6.2 \times 10^{-4}$  mol per 10 ml, in distilled water], (iv)
- 15 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid [ $1.4 \times 10^{-3}$  mol per 10 ml, in distilled water] and left there at room temperature for 15 minutes. The implant is then rinsed with pure water and dried.
- 20 The implant prepared according to the preparations B(i), B(ii), and B(iii) are plated with rat bone building cells, osteoblasts. The osteogenesis is measured as (I) the cell proliferation and (II) the bone protein synthesis. Comparative test results are given for the untreated
- 25 implant. The results are given in Table 1. Analogous results are obtained for all the phosphonic acids given herein above both on a smooth and on a rough surface. Analysis with XPS and ToF-SIMS indicated that a molecular (mono) layer was formed on a titanium surface as well as
- 30 on a  $TiO_2$ -surface.

Table 1

Preparation	Number of cells* after 4 days ( $\pm$ SEM)	Total protein synthesis* after 8 days (cpm† x 10 <sup>4</sup> per million cells) ( $\pm$ SEM)	Collagen* after 8 days (% of total protein) ( $\pm$ SEM)
B(i)	36108 ( $\pm$ 2485)	94224 ( $\pm$ 8357)	3.18 ( $\pm$ 0.17)
B(ii)	40773 ( $\pm$ 1263)	104503 ( $\pm$ 2863)	3.19 ( $\pm$ 0.10)
B(iii)	37290 ( $\pm$ 2852)	92361 ( $\pm$ 8237)	2.30 ( $\pm$ 0.29)
Comparative Test	32560 ( $\pm$ 2485)	87842 ( $\pm$ 3161)	2.74 ( $\pm$ 0.18)

\* the numbers are given as an average value from three measurements for each test. † cpm = counts per minute from radio labeled proteins.

The results illustrate the improved osteogenesis of the implants according to the present invention compared to the non treated implants.

#### Example 3

Example 2 is repeated with the difference that the implant is treated with ethane-1,1,3-triphosphonic acid which has been modified by linking the amine terminus of a Glycine molecule to one of the phosphonate groups.

#### Example 4

Examples 2 is repeated with the difference that the implant is treat with ethane-1,1,3-triphosphonic acid which is modified by linking the amine terminus of a GRGDS cell binding polypeptide to one of the phosphonate groups.



Example 5

Examples 2 is repeated with the difference that the compound according to formula (I) is ethane-1,1,3-triphosphonic acid  
5 which is modified by linking the amine terminus (Methionine) of a human Bone Morphogenic Protein type 2 (BMP-2) to one of the phosphonate groups, which gives analogous test results as given in Table 1.

Claims

1. Endosseous implant to be applied to a human or animal bone, wherein the surface of the implant is made from titanium or a titanium alloy, said implant having a smooth or rough surface texture, characterized in that said surface has been treated with at least one organic compound corresponding to the general formula (I):



or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, which preferably is an ester an amide or a salt thereof, wherein A means  $A_1$  or  $A_2$ , and

$A_1$  is a residue of a linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated, hydrocarbon residue with n carbon atoms, whereby said residue may be substituted by hydroxyl and/or carboxyl and optionally further interrupted by one or more oxygen and/or sulphur and/or nitrogen atoms, carrying p phosphonic acid groups, wherein n is a number from 1 to 70, preferably 1 to 40, preferably 1 to 22, and

when n is 1 and p is 2: A is  $-\text{CH}_2-$ , or

when n is 1: p is 3 or 4, preferably 3, or

when n is 2 to 10: p is 2, provided each phosphonic acid group or phosphonic acid ester group is bound to a different carbon atom within the same molecule; or

when n is 2 to 10: p is 3, 4, 5 or 6; preferably 3, 4 or 5; preferably 3 or 4; or

when n is 11 to 70: p is 2, 3, 4, 5 or 6; preferably 2, 3, 4 or 5; preferably 2, 3 or 4;

or A means  $A_2$  and

5  $A_2$  is a residue of an amino acid or of a sequence of amino acids resp. of a protein or of a polypeptide, preferably a residue of the superfamily of Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ); or a residue of a specific drug molecule, wherein each residue  $A_2$  carries p phosphonic acid groups, and

10 p is 1 to 6, preferably 1, 2, 3 or 4, preferably 1, 2, or 3, when  $A_2$  is a residue of an amino acid or of a sequence of amino acids resp. of a protein or of a polypeptide; or

p is 1 or 3-6, preferably 1, when  $A_2$  is a residue of a specific drug molecule originally not bearing any phosphonate group, optionally falling under the definition given for  $A_1$ .

2. Implant according to claim 1, wherein  $A_1$  is a saturated hydrocarbon residue of the formula  $-(C_nH_{2n+2}-p)-$ , wherein n means 1 to 70, preferably 1 to 40, preferably 1 to 22.

3. Implant according to claim 1 or 2, wherein the pharmaceutically acceptable salt is an alkali salt, preferably of sodium or potassium salt.

25 4. Implant according to any one of the claims 1-3, wherein the pharmaceutically acceptable ester is an alkyl phosphonate, or an ethyl acetate.

5. Implant according to any one of the claims 1-4, wherein the compound of formula (I) is a polyphosphonic acid, preferably selected from

30

- methylenediphosphonic acid, ethane-1,2-diphosphonic acid, propane-1,3-diphosphonic acid, propane-1,3-diphosphonic acid, ethane-1,1,2-triphosphonic acid, butane-1,1,4-triphosphonic acid, pentane-1,1,5-triphosphonic acid, pentane-2,2,5-triphosphonic acid, hexane-2,2,6-triphosphonic acid, pentane-1,1,5,5-tetraphosphonic acid, heptane-1,4,4,7-tetraphosphonic acid, propane-1,1,3,3-tetraphosphonic acid, and/or nonane-1,5,5,9-tetraphosphonic acid or an ester or a salt thereof.
6. Implant according to claim 4, wherein the compound of formula (I) is an ester, preferably tetra isopropyl methylenediphosphonate, hexaethyl ethane-1,1,2-triphosphonate, hexaisopropyl butane-1,1,4-triphosphonate, hexaisopropyl pentane-1,1,5-triphosphonate, hexaisopropyl pentane-2,2,5-triphosphonate, hexaisopropyl hexane-2,2,6-triphosphonate, octaisopropyl propane-1,1,3,3-tetraphosphonate, octaisopropyl heptane-1,4,4,7-tetraphosphonate, octaisopropyl nonane-1,5,5,9-tetraphosphonate.
7. Implant according to claim 1, wherein the compound of formula (I) is a Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) as defined by the members of the superfamily of growth factors, preferably the TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 4, and TGF- $\beta$ 5, wherein each time the peptide chain has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which preferably is an ester an amide or a salt thereof.
8. Implant according to claim 1, wherein the compound of formula (I) is a Bone Morphogenic Protein (BMP), preferably the BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b),

- BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, wherein the peptide chain has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which preferably is an ester an amide or a salt thereof.
9. Implant according to claim 1, wherein the compound of formula (I) is 2-amino-4,4-bis-(diethoxy-phosphoryl)-butyric acid, 2-amino-5-(diethoxy-phosphoryl)-pentanoic acid and/or 2-amino-4-phosphonobutyric acid.
- 10 10. Implant according to claim 1, wherein the compound of formula (I) is one of the principal twenty amino acids, preferably arginine, glycine, aspartic acid, alanine, valine, proline, serine, threonine, cysteine, lysine, wherein the amino acid has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or a derivative thereof, which preferably is an ester an amide or a salt thereof.
11. Implant according to claim 1, wherein the compound of formula (I) is a RGD-containing peptide, preferably a RGDS-peptide, a GRGDS-peptide, a RGDV-peptide, a RGDE-peptide, and/or a RGDV-peptide, which has been modified to contain at least one alkylphosphonic acid group or derivative thereof, which preferably is an ester an amide or a salt thereof.
12. Process for producing the implant according to any one of the claims 1-11, characterized in that said surface is treated with at least one organic compound of formula (I) or an ester or a salt or a mixture thereof.
13. Implants according to any one of the claims 1-12 in the form of screws, plates, nails, pins, and

- 5 specially formed parts and may be used as prostheses in medicine, more specifically in orthopaedics, for replacing or strengthening broken or diseased bones, and in dentistry, for anchoring artificial teeth or for anchoring of bone anchored hearing prosthesis into the skeletal structure of humans and animals.
14. Implant according to claim 13, wherein said implant is packed with a plastic or metallic packaging material, preferably into an air tight packaging which optionally is evacuated or filled with an inert gas or an inert liquid.
15. Implant according to claim 14, wherein said packaging is filled with pure water containing an inorganic salt and/or a compound of the formula (I) or a salt thereof, preferably in a concentration of from about  $1.0 \times 10^{-5}$  mol/10 ml to  $5 \times 10^{-2}$  mol/10 ml, preferably from about  $5 \times 10^{-4}$  mol/10 ml to  $2.0 \times 10^{-2}$  mol/10 ml of the water.
16. The compounds according to the general formula (I) the salts or esters thereof according to any one of the claims 1-11, wherein p is 3 to 6, preferably 3 or 4, and n is 4 to 70, preferably 4 to 40, preferably 4 to 22.
17. The compounds according to claim 16, being butane-1,1,4-triphosphonic acid, pentane-1,1,5-triphosphonic acid, pentane-2,2,5-triphosphonic acid, hexane-2,2,6-triphosphonic acid, pentane-1,1,5,5-tetraphosphonic acid, heptane-1,4,4,7-tetraphosphonic acid, or nonane-1,5,5,9-tetraphosphonic acid, a salt or an ester or an amide thereof.

18. Process for producing the chemical compound in the form of their acid according to claim 17, characterized in that the corresponding ester is hydrolysed in the presence of an acid.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/13364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61L27/32	A61L27/06 A61L27/10 A61F2/30 A61C8/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61L A61F A61C C07F A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, INSPEC, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 11202 A (ICET INC) 11 March 1999 (1999-03-11) page 7, line 2 - line 15	1-6,9, 10,12-18
Y	page 8, line 11 - line 16 page 11, line 3 - line 20 example 1	1,7,8,11
Y	WO 92 09697 A (CELTRIX LAB INC) 11 June 1992 (1992-06-11) page 4, line 13 -page 5, line 9 page 14, line 28 -page 15, line 8	1,7,8,11
	-/--	
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 April 2002		08/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Menidjel, R



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Application No  
PCT/EP 01/13364

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 733 564 A (LEHTINEN RISTO TAPANI) 31 March 1998 (1998-03-31) column 1, line 20 - line 34 column 3, line 11 - line 20 column 3, line 60 - column 4, line 41 claims 1-11 -----	1-6, 9, 10, 12-18
X	US 5 646 134 A (YATES ASHLEY J) 8 July 1997 (1997-07-08) column 2, line 47 - line 67 column 4, line 14 - line 37 -----	1-6, 9, 10, 12-18
X	EP 0 860 213 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 26 August 1998 (1998-08-26) page 2, line 50 - line 58 page 3, line 11 - line 55 page 6, line 20 - line 58 -----	1-6, 9, 10, 12-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No

PCT/EP 01/13364

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911202 A	11-03-1999	WO 9911202 A1 US 6129928 A	11-03-1999 10-10-2000
WO 9209697 A	11-06-1992	AU 651421 B2 AU 9141991 A CA 2071912 A1 EP 0513334 A1 WO 9209697 A1 US 5393739 A	21-07-1994 25-06-1992 31-05-1992 19-11-1992 11-06-1992 28-02-1995
US 5733564 A	31-03-1998	FI 92465 B AU 6430794 A CA 2160565 A1 CN 1120811 A DE 69425372 D1 DE 69425372 T2 DE 696923 T1 EP 0696923 A1 WO 9423770 A1 JP 8508661 T	15-08-1994 08-11-1994 27-10-1994 17-04-1996 31-08-2000 01-02-2001 10-10-1996 21-02-1996 27-10-1994 17-09-1996
US 5646134 A	08-07-1997	AU 2374895 A AU 3574799 A BG 63102 B1 BG 100910 A CA 2188030 A1 CN 1146152 A ,B CZ 9603055 A3 EP 1197213 A2 EP 0756483 A1 FI 964213 A HR 950239 A1 HU 74911 A2 IL 113361 A JP 9512268 T NO 964441 A NZ 284295 A PL 318552 A1 RU 2161032 C2 SK 133396 A3 TW 406021 B US 5972913 A WO 9528936 A1 US 5891863 A ZA 9503185 A	16-11-1995 19-08-1999 30-04-2001 31-03-1998 02-11-1995 26-03-1997 11-06-1997 17-04-2002 05-02-1997 18-10-1996 30-04-1997 28-03-1997 30-11-1999 09-12-1997 18-10-1996 23-06-2000 23-06-1997 27-12-2000 07-05-1997 21-09-2000 26-10-1999 02-11-1995 06-04-1999 27-12-1995
EP 0860213 A	26-08-1998	DE 19700081 A1 DE 19700082 A1 DE 19700083 A1 DE 19732588 A1 CA 2226132 A1 EP 0860213 A2 JP 10249277 A NO 980018 A US 6248811 B1	09-07-1998 09-07-1998 09-07-1998 04-02-1999 03-07-1998 26-08-1998 22-09-1998 06-07-1998 19-06-2001

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/059407 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61L 27/34,  
A61F 2/30, A61C 8/00, C07K 14/51

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH03/00013

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Januar 2002 (14.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
88/02 21. Januar 2002 (21.01.2002) CH

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): STRAUMANN HOLDING AG [CH/CH]; Hauptstrasse 26d, CH-4437 Waldenburg (CH).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEINEMANN, Samuel, G. [CH/CH]; Chemin de Codaz 14, CH-1025 St. Sulpice (CH). SIMPSON, James, Percival [GB/CH]; Hauptstrasse 215, CH-4458 Liptingen (CH).

(74) Anwälte: HEPP, Dieter usw.; Hepp, Wenger & Ryffel AG, Friedtalweg 5, CH-9500 Wil (CH).

WO 03/059407 A1

(54) Title: SURFACE-MODIFIED IMPLANTS

(54) Bezeichnung: OBERFLÄCHENMODIFIZIERTE IMPLANTATE

(57) Abstract: The invention relates to an osteogenic implant with improved osteointegration properties. Said implant consists of titanium or a titanium base alloy and has an at least partially roughed-up surface. Said surface, in the hydroxylated state, is at least partially coated with a polypeptide, namely a transforming growth factor (TGF) or a systemic hormone, or with a mixture of such compounds.

(57) Zusammenfassung: Osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder einer Titanbasislegierung besteht und zumindest teilweise eine aufgeraute Oberfläche aufweist, wobei diese Oberfläche des Implantats im hydroxylierten Zustand mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormone darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt wurde.

Oberflächenmodifizierte Implantate

Die vorliegende Erfindung betrifft oberflächenmodifizierte osteogene Implantate, welche zu Einsetzen in Knochen dienen und welche erheblich verbesserte Osteointegrationseigenschaften aufweisen, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Implantate, welche zum Einsetzen in Knochen dienen; wie beispielsweise Hüft- oder Kniegelenkprothesen oder in den Kiefer einzuschraubenden Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne, sind an sich bekannt. Solche Implantate bestehen vorzugsweise aus Titan oder Titanbasislegierungen, wie z.B. Titan/ Zirkonlegierungen, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthalten können. Zentrale Eigenschaften solcher Implantate sind die Stärke der Verankerung im Knochen sowie die Zeitspanne, in der die Integration erreicht wird. Osteointegration bedeutet demnach die kraftschlüssig solide und dauerhafte Verbindung zwischen Implantatoberfläche und Knochengewebe.

Wie fest das Implantat im Knochen verankert ist, kann mit mechanischen Messungen festgestellt werden, nämlich durch Messung der Kraft, sei es als Zug, Druck, Scherung oder Drehmoment, welche nötig sind, um das im Knochen verankerte Implantat aus seiner Verankerung herauszuziehen oder herauszudrehen, d.h. einen Adhäsionsbruch zwischen der Oberfläche des Implantats und der mit dieser verbundenen Knochensubstanz herbeizuführen. Solche Messmethoden sind an sich bekannt und beispielsweise in Brunski, Clinical Materials, Vol. 10, 1992, pp. 153-201, beschrieben. Messungen haben gezeigt, dass sich Titan-Implantate mit glatter Oberflächenstruktur nur wenig im Knochen verankern, während Implantate mit aufgerauhter Oberfläche einen bezüglich der Zugfe-

stigkeit merklich verbesserten Knochen-Implantat-Verbund ergeben.

In EP 0 388 575 wird deshalb vorgeschlagen, auf der Implantatoberfläche in einem ersten Schritt mittels Sandstrahlen eine Makrorauigkeit aufzubringen und diese anschliessend mittels Behandlung in einem Säurebad mit einer Mikrorauigkeit zu überlagern. So kann die Implantatoberfläche mittels Sandstrahlen aufgeraut und anschliessend mit einem Ätzmittel, z.B. Fluorwasserstoffsäure oder Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch behandelt werden. Die so mit einer definierten Rauigkeit versehene Oberfläche wird dann mit Lösungsmitteln und Wasser gereinigt und einer Sterilisationsbehandlung unterzogen.

Der chemische Zustand der Oberfläche von Titan und Titanbasislegierungen ist komplex. Es wird davon ausgegangen, dass die Oberfläche von Titanmetall in Luft und Wasser spontan oxydiert und dass dann an der Oberfläche, das heisst in der äussersten Atomschicht des Oxids, eine Reaktion mit Wasser stattfindet, wobei Hydroxylgruppen gebildet werden. Diese, Hydroxylgruppen enthaltende, Oberfläche wird in der Literatur als "hydroxylierte" Oberfläche bezeichnet. Siehe H.P. Boehm, Acidic and Basic Properties of Hydroxylated Metal Oxide Surfaces, Discussions Faraday Society, Vol. 52, 1971, pp. 264-275.

Es wurde nun gefunden, dass eine hydroxylierte Oberfläche von an der Oberfläche oxydiertem Titanmetall oder oxydierter Titanbasislegierung biologisch wirksame Eigenschaften aufweist, da der metallische Fremdkörper sich mit dem Knochengewebe kraftschlüssig verbindet, das heisst osteointegriert. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass eine solche hydroxylierte und biologisch wirksame Oberfläche ihre Wirksamkeit über eine längere Zeitspanne behält und erheblich schneller mit der Knochensub-

stanz zu einem starken Verbund zusammen wächst, als eine gleiche nicht erfindungsgemäss behandelte und üblicherweise an der Luft getrocknete Oberfläche, wenn diese hydroxylierte Oberfläche mit einem Polypeptide, welches (i) einen Transforming Growth Factor (TGF), beispielsweise einen Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) oder ein Osteogenic Growth Peptide (OGP), oder (ii) ein Systemic Hormone darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt wurde, bzw. diese hydroxylierte Oberfläche mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen mindestens teilweise belegt wurde. Derart wird ein osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, insbesondere auch mit einer beschleunigten Verankerungsreaktion, erhalten, wobei die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäss behandelten hydroxylierten Implantatoberflächen weitgehend unverändert bis zum Einsetzen des Implantats erhalten bleibt.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Die Erfindung betrifft ein osteogenes Implantat aus einem biokompatiblen Werkstoff, wobei die Oberfläche mit einem Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder einem Gemisch solcher Verbindungen, zumindest teilweise belegt ist. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein oberflächenmodifiziertes osteogenes Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften bzw. mit verbesserter Osteointegration, wobei dieses Implantat aus Titanmetall, einer Titanbasislegierung, einem keramischen Werkstoff, insbesondere einer Oxidkeramik besteht und vorzugsweise zumindest teilweise eine aufgerauhte Oberfläche aufweist, welche Oberfläche mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt wurde, bzw. diese hydroxylierte Oberfläche mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen mindestens teilweise belegt wurde.

Unter der Bezeichnung Transforming Growth Factor (TGF) sind insbesondere die Gruppe (Subgruppe) der (i) Transforming Growth Factors beta (TGF- $\beta$ ) sowie die Gruppe (Subgruppe) der (ii) Bone Morphogenic Proteine (BMP) zu verstehen. Bone Morphogenic Proteine (BMP) sind beispielsweise Osteonectin, Bone Sialoprotein (BSP), Osteopontin, Osteocalcin, Osteostatin, Osteogenie, und Osteo Growth Peptide (OGP).

Vorzugsweise wird diese Oberfläche in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung und in einer gegenüber der Implantatoberfläche inerten Atmosphäre verschlossen aufbewahrt, das heisst, dass sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Wirksamkeit der Implantatoberfläche beeinträchtigen können.

Vorzugsweise ist das Innere der Umhüllung mit gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gasen, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase oder einem Gemisch solcher Gase, befüllt. Das Innere der Umhüllung kann aber auch mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthält, befüllt sein, wobei mindestens eine solche Menge Wasser anwesend ist, dass die Benetzung der aufgerauhten Implantatoberfläche gewährleistet ist. Das Restvolumen innerhalb der Umhüllung kann mit gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gasen, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase oder einem Gemisch solcher Gase befüllt sein.

Vorzugsweise enthält das im Inneren der Umhüllung anwesende reine Wasser als Zusatzstoff bzw. Zusatzstoffe mindestens ein Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder ein Gemisch solcher Verbindungen, das heisst mindestens eine Verbindung, welche erfindungsge-

mäss zur Behandlung und mindestens teilweiser Belegung der Implantatoberfläche verwendet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Implantate sowie die erfindungsgemäss hergestellten Implantate.

Vorzugsweise bestehen die erfindungsgemässen Implantate aus einer Titanbasislegierung, vorzugsweise aus einer Titan/ Zirkonlegierung, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthalten können. Auch keramische Werkstoffe, insbesondere Oxidkeramiken, besonders vorzugsweise auf Zirkoniumoxid basierende Keramiken können verwendet werden. Solche Implantate, deren Beschaffenheit und die für deren Herstellung verwendeten metallischen Materialien sind an sich bekannt und beispielsweise in J. Black, G. Hastings, Handbook of Biomaterials Properties, Seiten 135-200, Verlag Chapman & Hall, London, 1998, beschrieben. Keramische Materialien sind beispielsweise in US 6,165,925 beschrieben. Besonders vorteilhaft lässt sich die Erfindung für Dentalimplantate, also in den Kiefer einzuschraubende Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne einsetzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zum Einbringen eines osteogenen Implantats von wenigstens teilweise zylindrischer Form in eine Kavität eines Kieferknochens, wobei die Knochenoberfläche im Bereich der Kavität mit einem Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder einem Gemisch solcher Verbindungen, zumindest teilweise in Kontakt gebracht wird. Dies kann beispielsweise durch Verwendung eines Hydrogels, welches ein Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder ein Gemisch solcher Verbindungen beinhaltet, bewirkt werden. Ein derartiges Hydrogel kann



beispielsweise auf das Implantat und/oder in die Kavität des Kieferknochens aufgetragen werden, insbesondere zusätzlich zur geschilderten Oberflächenbehandlung des Implantats. Hierdurch kann eine weiter verbesserte Osteointegration bewirkt werden.

Untersuchungen haben gezeigt, dass die genügende Verankerung eines Implantats im Knochen in hohem Mass von der Oberflächenbeschaffenheit des Implantats, insbesondere von der Rauigkeit, abhängt. Gemäss der vorliegenden Erfindung wird die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäss behandelten Oberfläche zur im wesentlichen physikalischen Wirkung der Oberflächenrauigkeit synergistisch hinzugefügt, woraus eine erhebliche Verbesserung der Osteointegration resultiert. Das erfindungsgemässe Zahnimplantat weist vorzugsweise eine Makrorauigkeit, wie z.B. ein Schraubengewinde oder Vertiefungen in der Oberfläche auf, welche z.B. durch mechanische Bearbeitung und Strukturierung, Kugelstrahlen oder Sandstrahlen erhalten werden kann. Zusätzlich weist diese aufgerauhte Oberfläche vorzugsweise eine überlagerte Mikrorauigkeit auf, wobei diese Mikrorauigkeit vorzugsweise durch chemische Ätzung der Oberfläche oder mittels elektrochemischer (elektrolytischer) Behandlung oder durch eine Kombination dieser Verfahren hergestellt wird. Dabei erhält man eine hydroxylierte und gleichzeitig auch hydrophile Oberfläche. Diese hydroxylierte Oberfläche wird erfindungsgemäss mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt, bzw. diese hydroxylierte Oberfläche wird mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen mindestens teilweise belegt.

Die hydroxylierte Oberfläche kann beispielsweise hergestellt werden, indem man die Oberfläche mit der gewünschten Rauigkeit bzw. Textur versieht, insbesondere indem man zuerst die Implan-

tatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, und anschliessend die mechanisch aufgeraute Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Prozess behandelt, bis eine hydroxylierte und hydrophile Oberfläche entstanden ist. Vorzugsweise ätzt man das Implantat mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder einem Gemisch solcher Säuren oder aber die Oberfläche wird mit Chlorwasserstoffsäure, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5, aktiviert.

Vorzugsweise geht man so vor, dass man

- das Implantat kugelstrahlt und anschliessend mit verdünnter Fluorwasserstoffsäure bei Raumtemperatur ätzt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat sandstrahlt, z.B. mit Aluminiumoxid Partikeln mit einer durchschnittlichen Korngrösse von 0.1-0.25 mm oder 0.25-0.5 mm und anschliessend mit einem Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch bei erhöhter Temperatur behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mit grobem Korn sandstrahlt, z.B. mit einem Korngemisch wie vorgängig definiert, und anschliessend mit einem Chlorwasserstoffsäure/Salpetersäuregemisch behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mit einem Gemisch von Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 behandelt und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht; oder

- das Implantat mittels der Verwendung von Plasmatechnik auf-  
raut und anschliessend in einem Gemisch von Chlorwasserstoff,  
Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa  
1:1:5 hydroxyliert und mit reinem destilliertem und CO<sub>2</sub>-freiem  
Wasser wäscht; oder
- das Implantat in einem elektrolytischen Verfahren behandelt,  
wobei die Oberfläche gegebenenfalls vorgängig mechanisch auf-  
geraut wurde, und anschliessend mit reinem destilliertem und  
CO<sub>2</sub>-freiem Wasser wäscht.

In allen Fällen wird das Implantat bzw. dessen hydroxylierte Oberfläche erfindungsgemäss direkt mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt. Insbesondere wird das Implantat bzw. dessen hydroxylierte Oberfläche nicht mit Alkohol, Aceton oder einem anderen organischen Lösungsmittel oder einem Desinfektionsmittel behandelt oder der Atmosphäre oder gasförmigen Substanzen, wie z.B. Kohlenwasserstoffen, ausgesetzt, welche gegenüber der hydroxylierten und hydrophilen Oberfläche nicht inert sind, und z.B. die hydrophile Oberflächeneigenschaft vermindern oder zerstören würden. Das im Verfahren verwendete "reine" Wasser enthält weder Kohlendioxid noch Dämpfe von Kohlenwasserstoffen sowie keine Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, und kein Aceton oder verwandte Ketone. Es kann aber spezielle Zusatzstoffe enthalten, wie dies im weiteren beschrieben ist.

Das zum Waschen verwendete "reine" Wasser ist vorzugsweise mehrfach destilliertes oder via inverse Osmose hergestelltes Wasser, welches vorzugsweise in inerter Atmosphäre, das heisst z.B. unter erniedrigtem Druck, in Stickstoff- oder Edelgasatmosphäre hergestellt wurde. Insbesondere hat das reine Wasser eine elektrischen Widerstand von mindestens 2 Mohmcm (elektrischer Wider-

stand  $>2$  Mohmcm) und einen Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff (total organic carbon, TOC) von höchstens 10 ppb ( $\leq 10$  ppb).

Anschliessend an den Waschprozess wird das erhaltene Implantat vorzugsweise in reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthalten kann, aufbewahrt. Vorzugsweise wird das erhaltene Implantat in einer geschlossenen Umhüllung, welche mit einem gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gas, beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Edelgas, wie z.B. Argon, befüllt ist und/oder in reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthält, bis zur weiteren erfindungsgemässen Bearbeitung aufbewahrt. Vorzugsweise ist die Umhüllung für Gase und Flüssigkeiten praktisch undurchlässig.

Erfindungsgemäss wird das Implantat, welches eine hydroxylierte Oberfläche aufweist bzw. die hydroxylierte Oberfläche des Implantats, im hydroxyliertem Zustand mit einem Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt und mit einer solchen Verbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen zumindest teilweise belegt.

Unter der Bezeichnung Transforming Growth Factor (TGF) sind, wie bereits erwähnt, insbesondere die Gruppe der (i) Transforming Growth Factors beta (TGF- $\beta$ ) sowie die Gruppe der (ii) Bone Morphogenic Proteine (BMP) zu verstehen. Bone Morphogenic Proteine sind beispielsweise Osteonectin, Bone Sialoprotein (BSP), Osteopontin, Osteocalcin, Osteostatin, Osteogenie, und Osteo Growth Peptide (OGP).

Beispiele für Proteine bzw. Polypeptide aus der Gruppe von Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) sind beispielsweise die Faktoren TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 4, und TGF- $\beta$ 5, welche z.B.

in A.B. Roberts, M.B. Sporn, Handbook of Experimental Pharmacology, 95 (1990), Seiten 419-472 oder in D.M. Kingsley, Genes and Development 8 (1994), Seiten 133-146, sowie den dort angegebenen Zitaten, beschrieben sind. Diese Verbindungen sind hier durch Verweis mit eingeschlossen (incorporated herein by reference).

Beispiele aus der Gruppe der Bone Morphogenic Proteine (BMP) sind die Proteine BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, welche z.B. in J.M. Wozney et.al., Science 242 (1988), Seiten 1528-1534; A.J. Celeste et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), Seiten 9843-9847; E. Özkaynak et al., J. Biol. Chem. 267 (1992), Seiten 25220-25227; Takao et al., Biochem. Biophys. Res. Com. 219 (1996), Seiten 656-662; WO 93/00432; WO 94/26893; WO 94/26892; WO 95/16035 und den dort angegebenen Zitaten beschrieben sind. Diese Verbindungen sind hier durch Verweis mit eingeschlossen (incorporated herein by reference).

Beispiele für Osteocalcine sind:

Osteocalcin (7-19) (human): H-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH;

Osteocalcin (37-49) (human): H-Gly-Phe-Gln-Glu-Ala-Tyr-Arg-Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH;

(Tyr<sup>38</sup>, Phe<sup>42,46</sup>)Osteocalcin (38-49): H-Tyr-Gln-Glu-Ala-Phe-Arg-Arg-Phe-Gly-Pro-Val-OH

Osteocalcin (1-49) (human): H-Tyr-Leu-Tyr-Gln-Trp-Leu-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Gla-Pro-Arg-Arg-Gla-Val-Cys-Gla-Leu-Asn-Pro-Asp-Cys-Asp-Glu-Leu-Ala-Asp-His-Ile-Gly-Phe-Gln-Gln-

Ala-Tyr-Arg-Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH (Gla = gamma-Carboxy-L-glutamyl)

Osteogenic Growth Peptide (OGP) sind bekannt. Ein solches Peptide mit 14 Aminosäuren entspricht beispielsweise der Formel: H-Ala-Leu-Lys-Arg-Gln-Gly-Arg-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly-OH.

Systemic Hormones sind an sich bekannt und können in der an sich bekannten Form verwendet werden. Systemic Hormones sind beispielsweise die als  $1,25-(OH)_2D_3$  oder als  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  oder als  $24,25-(OH)_2D_3$  bezeichneten Verbindungen. Solche Systemic Hormones sind beispielsweise in Boyan B.D. et al., Journal of Biological Chemistry, 264, Seiten 11879-11888 (1989) beschrieben. Die dort erwähnen Systemic Hormones sind durch Verweis hierin mit eingeschlossen (incorporated herewith by reference).

Von den Polypeptiden, welche einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormon darstellen, sind diejenigen bevorzugt, welche mindestens einen Rest einer Aminosäure mit einem heterocyclischen Ring enthalten, wie beispielsweise den Rest von Prolin (Pro), Hydroxyprolin (Hypro), Tryptophan (Try) oder Histidin (His).

Methoden zur Charakterisierung und Analyse von Metalloberflächen sind an sich bekannt. Diese Methoden können auch für die Messung und Kontrolle bzw. Überwachung der Belegungsdichte verwendet werden. Derartige an sich bekannte Analysenmethoden sind beispielsweise Infrarot-Spektroskopie, Laser-Desorption-Massen-Spektroskopie (LDMS), Röntgenstrahlen angeregte Photoelektronen-spektroskopie (XPS), Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ion-Mass-Spektroskopie (MALDI), Time-of-Flight-Sekundär-Ionen-Massen-Spektroskopie (TOFSIMS), Elektronen und Ionen Mikroanalyse, Optical Waveguide Lightmode Spectroscopy (OWLS) oder X-Ray Photo-

electron Diffraction (XPD) verwenden. Damit können beispielsweise die auf der Metalloberfläche verfügbaren Titanatome bzw. Hydroxylgruppen gemessen werden. In der Regel ergeben die auf der Metalloberfläche verfügbaren Metallatome bzw. Hydroxylgruppen die maximale Belegungsdichte der Oberfläche mit einer monomolekularen Schicht ("monolayer"). Mittels der angegebenen an sich bekannten Analysemethoden kann die Konzentration und die Dicke der monomolekularen Schicht, welche insbesondere abhängig ist von der chemischen Zusammensetzung der Metalloberfläche, deren Vorbehandlung und der chemisorbierten Verbindung, gemessen werden. So weist beispielsweise Titanoxid etwa vier bis fünf reaktive, sauer oder basisch reagierende, Gruppen pro  $\text{nm}^2$  Oberfläche auf. Dies bedeutet, dass die Oberfläche von Titanoxid mit etwa vier Molekülen einer Aminosäure oder Polyaminosäure pro  $\text{nm}^2$  Oberfläche belegt werden kann. Erfindungsgemäss ist es bevorzugt, dass nur etwa 5% - 70%, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht der angegebenen Verbindung belegt wird. Insbesondere bevorzugt ist erfindungsgemäss eine Belegung von etwa 8% - 50% und insbesondere von etwa 8% - 20%, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht. In diesem Sinne bleibt die Metalloberfläche durch die verbleibenden "freien" Hydroxylgruppen weiterhin zumindest teilweise hydroxyliert, so dass eine Kombination beider Effekte ein Implantat mit sehr guten Osteointegrationseigenschaften ergibt.

Das Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Osteocalcin darstellt, oder das Gemisch dieser Verbindungen, bringt man auf die hydroxylierte Oberfläche des Implantats in einer geeigneten Methode auf, beispielsweise aus wässriger Lösung oder aus einem organischen Lösungsmittel oder auch mittels Besprühen mit der reinen Verbindung oder dem reinen Verbindungsgemisch. Die Ver-

bindung wird so von der hydroxylierten Oberfläche adsorbiert und gebunden. Gebunden bedeutet hier, dass sie durch Spülen mit Wasser nicht ohne weiteres entfernt werden kann. Dabei genügt es, die Verbindung in wässriger oder organischer Lösung in sehr geringer Konzentration, je nach Verbindung in einer Konzentration in der Grössenordnung von 0.01  $\mu\text{Mol/l}$  (Mikromol pro Liter) oder höher, zum Beispiel 0.01  $\mu\text{Mol/l}$  bis etwa 100  $\mu\text{Mol/l}$ , vorzugsweise 0.1  $\mu\text{Mol/l}$  bis etwa 10  $\mu\text{Mol/l}$ , vorzugsweise etwa 1  $\mu\text{Mol/l}$ , mit der hydroxylierten Metalloberfläche in Kontakt zu bringen, um die gewünschte Belegung zu herzustellen. Diese Konzentrationsgrenzen sind aber nicht kritisch. Die erreichte Belegungsdichte der Oberfläche mit den genannten Verbindungen wird insbesondere von deren Konzentration im flüssigen Träger, der Kontaktzeit und der Kontakttemperatur, und den verwendeten Säurewerten (pH-Werten) bestimmt.

In diesem Sinn betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemässen Implantats, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, dadurch gekennzeichnet, dass man anschliessend

- (i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgeraute Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren behandelt bis eine hydroxylierte Oberfläche entstanden ist, vorzugsweise mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5; und
- (ii) die Oberfläche mit einem Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Osteocalcin darstellt, oder mit ei-



nem Gemisch solcher Verbindungen, behandelt und mindestens teilweise belegt.

Die Belegung der hydroxylierten Metalloberfläche mit der genannten Verbindung, oder mit dem genannten Verbindungsgemisch, kann mit einer Chemisorption bzw. mit einer chemischen Anbindung erklärt werden. Das bedeutet, dass eine reaktive Gruppe der zugegebenen Verbindung mit der sich an der Metalloberfläche befindenden Hydroxylgruppe eine Kondensationsreaktion, beispielsweise gemäss der Formel:

$$\equiv\text{TiOH} + -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH} \rightarrow \equiv\text{TiOC}(\text{O})\text{CH}_2- + \text{H}_2\text{O}$$
eingeht, wobei  $\equiv\text{Ti}$ - ein Metallion an der Metalloberfläche bedeutet. Man kann der Oberfläche in Abhängigkeit des Säurewertes des die Oberfläche umgebenden Elektrolyten einen amphoteren Charakter zuschreiben, wobei eine Wechselwirkung zwischen der Säure im Elektrolyt und dem basisch reagierenden Hydroxyl auf der Oxidoberfläche bzw. dem Anion im Elektrolyt und dem sauer reagierenden Hydroxyl des Oxids besteht. Zur Erklärung der Oberflächenreaktionen können die Bildung von kovalenten Bindungen, elektrostatische Effekte und/oder die Bildung von Wasserstoffbrücken herangezogen werden. Die vorliegende Erfindung ist aber nicht an diese Erklärungen gebunden. Entscheidend ist die Tatsache, dass die hier beschriebene Oberflächenbehandlung die biologische Wirksamkeit der hydroxylierten Oberfläche bewahrt und verbessert.

Um das Polypeptid an die Metalloberfläche anzubinden, geht man vorzugsweise so vor, dass man die Verbindung aus wässriger oder organischer Lösung, vorzugsweise aus wässriger Lösung, durch Benetzen, oder mittels Besprühen mit der reinen Verbindung, auf die Oberfläche aufbringt. Gegebenenfalls erhitzt man auf eine Temperatur von etwa 40°C bis 70°C, gegebenenfalls unter Druck. Ebenso kann mit UV-Strahlung die Anbindung der Verbindung an die Oberfläche gefördert werden. Eine weitere Methode besteht darin, dass man die Verbindung, je nach der Art der Verbindung, aus

wässriger saurer oder basischer Lösung auf die Oberfläche aufbringt. Die Lösung weist in diesem Fall vorzugsweise einen Säurewert (pH-Wert) von zwischen 2 und 4 oder zwischen 8 und 11 auf. Anschliessend kann das Implantat, gegebenenfalls mit UV-Strahlung behandelt werden.

Vorzugsweise ist das erfindungsgemässe Implantat, mindestens jedoch dessen erfindungsgemäss belegte Oberfläche, in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen, wobei sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Wirksamkeit der Implantatoberfläche beeinträchtigen können, das heisst, gegenüber der Implantatoberfläche inert sind. Diese gas- und flüssigkeitsdichte Umhüllung ist vorzugsweise eine verschweisste Ampulle aus Glas, Metall, einem synthetischen Polymeren oder einem anderen gas- und flüssigkeitsdichten Material oder einer Kombination dieser Materialien darstellt. Das Metall liegt vorzugsweise als dünne Metallfolie vor, wobei polymere Materialien und metallische Folien, aber auch Glas, in an sich bekannter Weise miteinander zu einer geeigneten Verpackung kombiniert werden können.

Vorzugsweise weist das Innere der Umhüllung eine inerte Atmosphäre auf und ist mit einem inerten Gas und/oder mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthält, befüllt. Ein geeigneter Zusatzstoff, welcher dem reinen Wasser erfindungsgemäss für die verbesserte Lagerung des Implantats zugesetzt werden kann, ist insbesondere ein Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Osteocalcin darstellt oder ein Gemisch solcher Verbindungen, und insbesondere dieselbe Verbindung oder dasselbe Verbindungsgemisch, womit die Implantatoberfläche belegt worden ist. Dabei enthält das reine Wasser die genannte Verbindung oder das Verbindungsgemisch vorzugsweise in

einer Konzentration im Bereich von etwa 0.01  $\mu\text{Mol/l}$  bis 100  $\mu\text{Mol/l}$  (Mikromol pro Liter), vorzugsweise etwa 0.1  $\mu\text{Mol/l}$  bis 10  $\mu\text{Mol/l}$  und vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 1  $\mu\text{Mol/l}$ .

Weitere geeignete Zusätze, welche dem reinem Wasser erfindungsgemäss zugesetzt werden können, sind einwertige Alkalikationen, wie  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ , oder ein Gemisch von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ , mit entsprechenden Anionen in Form anorganischer Salze, wie z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natrium- oder Kaliumchlorat, Natrium- oder Kaliumnitrat, Natrium- oder Kaliumphosphat oder ein Gemisch solcher Salze. Ebenso können auch zweiwertige Kationen in Form von wasserlöslichen anorganischen Salzen zugesetzt werden. Geeignete Kationen sind insbesondere  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  und/oder  $\text{Mn}^{+2}$  in Form der Chloride, Chlorate, Nitrate oder deren Gemische. Geeignete anorganische Anionen sind auch Phosphat- und Phosphonatanionen, wobei darunter jeweils auch Monoorthophosphat-Anionen und Diorthophosphat-Anionen bzw. Monoorthophosphonat-Anionen und Diorthophosphonat-Anionen zu verstehen sind, in Kombination mit den genannten Kationen. Solche in einer Ampulle verschlossene Implantate können in klinischen Anwendung direkt ohne weitere Behandlung verwendet werden.

Bevorzugt sind solche anorganische Kationen und Anionen, welche bereits in der Körperflüssigkeit vorkommen, insbesondere in der jeweiligen physiologischen Konzentration und bei einem physiologischen Säurewert im Bereich von vorzugsweise 4 bis 9 und vorzugsweise bei einem Säurewert im Bereich von 6 bis 8. Bevorzugte Kationen sind  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  und  $\text{Ca}^{+2}$ . Das bevorzugte Anion ist  $\text{Cl}^-$ . Bevorzugt liegt die Gesamtmenge der genannten Kationen bzw. Anionen jeweils im Bereich von etwa 50 mEq/l bis 250 mEq/l, vorzugsweise etwa 100 mEq/l bis 200 mEq/l und vorzugsweise bei etwa 150 mEq/l. Dabei bedeutet Eq/l (Formel-)Equivalentgewicht bzw. Eq/l entspricht dem Atomgewicht der Formeleinheit geteilt durch

die Wertigkeit. mEq/l bedeutet Milliäquivalentgewicht pro Liter. Enthält die Umhüllung zweiwertige Kationen, insbesondere  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Sr^{+2}$  und/oder  $Mn^{+2}$ , alleine oder in Kombination mit den erwähnten einwertigen Kationen, so liegt die Gesamtmenge der anwesenden zweiwertigen Kationen vorzugsweise im Bereich von 1 mEq/l bis 20 mEq/l. Ebenso können die oben angegebenen organischen Verbindungen im Gemisch mit den angegebenen anorganischen Salzen gelöst im reinen Wasser vorliegen, wobei die angegebenen Konzentrationen für die anwesenden Zusätze weiterhin gelten und in der Regel genügen.

Methoden zur Messung der wirksamen Oberfläche eines metallischen Körpers sind an sich bekannt. So sind beispielsweise elektrochemische Messmethoden bekannt, welche ausführlich in P.W. Atkins, Physical Chemistry, Oxford University Press, 1994, beschrieben sind. Auch aus Rauheitsmessungen kann die effektive Oberfläche als Quadrat des hybriden Parameters  $L_r$ , d.h. dem Quadrat des Profillängenverhältnis erhalten werden. In der Norm DIN 4762 ist der Parameters  $L_r$  definiert als das Verhältnis der Länge des gestreckten zweidimensionalen Profils und der vermessenen Distanz. Letztere Messung hat aber zur Voraussetzung, dass die vertikale und laterale Auflösung der Messmethode kleiner ist als 1µm und sogar nahe bei 0.1µm liegt.

Die Referenzfläche für alle diese Messmethoden ist die flache polierte Metalloberfläche. Die gemessenen Werte der aufgerauhten Oberfläche im Vergleich zu den an der flachen und polierten Oberfläche, geben an, um wieviel grösser die aufgerauhte Oberfläche ist, verglichen mit der flachen und polierten Oberfläche. In vitro Untersuchungen mit Knochenzellen und in vivo histomorphometrische Untersuchungen an erfindungsgemässen Implantaten weisen darauf hin, dass die osteogenen Eigenschaften der erfindungsgemässen Implantate besonders hoch sind, wenn die aufgerauhte Oberfläche vorzugsweise mindestens 1.5 mal und vorzugs-

weise mindestens zweimal so gross ist, wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche. Bevorzugt ist die aufgerauhte Implantatoberfläche mindestens 2 bis 12 mal so gross, und vorzugsweise etwa 2.5 bis 6 mal so gross, wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche.

Industriell hergestellte Oberflächen von Titan und Titanlegierungen für die Bearbeitung in Laboratorien und Kliniken weisen in der Regel Verunreinigungen auf, welche im wesentlichen aus Kohlenstoffverbindungen und Spuren von Stickstoff, Kalzium, Schwefel, Phosphor und Silizium bestehen. Diese Verunreinigungen konzentrieren sich in der äussersten Metalloxidschicht. Vorzugsweise enthält die hydroxylierte und hydrophile Implantatoberfläche höchstens 20 Atom-% Kohlenstoff, gemessen mit spektroskopischen Methoden, wie XPS oder AES oder andere an sich bekannten spektroskopischen Methoden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

A) Eine gängige Form eines Zahnimplantats in Form einer Schraube von 4 mm Durchmesser und 10 mm Länge wird hergestellt. Die Rohform wird zerspanend durch Drehen und Fräsen des zylindrischen Rohlings in an sich bekannter Weise erhalten. Die in den Knochen einzusetzende Oberfläche wird nun gemäss EP 0 388 575 mit einer Makrorauigkeit versehen, indem diese mit einem Korn der mittleren Korngrösse 0.25-0.50 mm sandgestrahlt wird. Anschliessend wird die aufgerauhte Oberfläche (Makrorauigkeit) mit einem wässrigen Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch mit einem Verhältnis von  $\text{HCl}:\text{H}_2\text{SO}_4:\text{H}_2\text{O}$  von 2:1:1 bei einer Temperatur von über 80°C während etwa fünf Minuten behandelt, so dass ein Verhältnis der aufgerauhten Implantatoberfläche zur vergleichbaren polierten Oberfläche von 3.6, gemessen mittels Voltametrie im wässrigen Elektrolyten mit 0.15M NaCl, (entsprechend einem Ver-

hältnis von 3.9, gemessen mit Impedanzspektrometrie im 0.1 molareren  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Elektrolyten), erhalten wird. Das so geformte Implantat wird mit reinem Wasser gewaschen.

B) Anschliessend wird das im Abschnitt A) erhaltene Implantat in eine Lösung bestehend aus reinem Wasser, welches das Osteogenic Growth Peptide (OGP) der Formel:  $\text{H-Ala-Leu-Lys-Arg-Gln-Gly-Arg-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly-OH}$  in einer Konzentration von 100 Mikromol pro Liter enthält, unter Stickstoff während 24 Stunden belassen. Das Implantat wird unter Stickstoff entnommen und mit reinem Wasser gewaschen. Dabei wird eine Belegung der Metalloberfläche von etwa 10% erhalten. Anschliessend wird das Implantat

a) direkt in einer Glasampulle, welche mit reinem Wasser gefüllt ist, verschweisst, nach 4 Wochen geöffnet und implantiert;

b) direkt in einer Glasampulle verschweisst, welche gefüllt war mit reinem Wasser, welches mit 0.2 M Natriumbikarbonat auf  $\text{pH}=9$  eingestellt ist, und das Pentapeptid  $\text{Gly-Arg-Gly-Asp-Ser}$  in einer Konzentration von 1  $\mu\text{Mol/l}$  enthält. Die Glasampulle wird nach 4 Wochen geöffnet, kurz in isotoner Kochsalzlösung gewaschen und implantiert;

c) nach Abschluss der Behandlung gemäss Abschnitt A) in atmosphärischer Luft getrocknet und implantiert (Vergleichsversuch).

Die gemäss den Versuchen a), b) und c) erhaltenen Implantate werden im Oberkiefer eines Minischweins implantiert. Die Verankerung wird jeweils nach 2 Wochen, nach 3 Wochen und nach 4 Wochen als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) gemessen. Es kann gezeigt werden, dass die Ergebnisse gemäss den Versuchen a) und b) (erfindungsgemässe Implantate), bzw. die entsprechenden Lösedrehmomente für die angegebenen Einheilzeiten, deutlich über denjenigen von Versuch c) liegen, was kürzere Einheilzeiten und eine beschleunigte Osteointegration anzeigt.

Beispiel 2

Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass das in Abschnitt B) verwendete Osteogenic Growth Peptide (OGP) ersetzt wird durch Osteocalcin (7-19) (human) der Formel: H-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH. Man erhält analoge Resultate zu denjenigen gemäss Beispiel 1, Abschnitt B.

Beispiel 3

Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass anschliessend an die Säurebehandlung gemäss Beispiel 1, Abschnitt A) in reines Wasser eingebracht wird, welches 0.15Mol/l NaCl und gegebenenfalls 0.005 Mol/l  $\text{CaCl}_2$  enthält. Diesem Elektrolyten wird das Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder Osteocalcin (7-19) (human) der Formel: H-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH in einer Konzentration von 100 Mikromol/l zuge-setzt. Das Ganze wird in einer Glasampulle unter Stickstoff ver-schweisst. Die Glasampulle wird nach 4 Wochen geöffnet, das er-haltene Implantat wird entnommen und ohne weitere Behandlung, d.h. ohne Trocknen oder Waschen, in den Oberkiefer eines Mini-schweins implantiert. Die Verankerung wird jeweils nach 2 Wo-chen, nach 3 Wochen und nach 4 Wochen als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) gemessen. Man erhält analoge Resultate zu den Resultaten gemäss Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Osteogenes Implantat aus einem bio-kompatibelen Werkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche mit einem Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder einem Gemisch solcher Verbindungen, zumindest teilweise belegt ist.
2. Osteogenes Implantat nach Anspruch 1 mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder einer Titanbasislegierung besteht und zumindest teilweise eine aufgeraute Oberfläche aufweist, wobei diese Oberfläche im hydroxylierten Zustand mit einem Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder einem Gemisch solcher Verbindungen, zumindest teilweise belegt ist.
3. Osteogenes Implantat nach Anspruch 1, wobei dieses Implantat einen keramischen Werkstoff, insbesondere eine Oxidkeramik beinhaltet.
4. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass dieses aus einer Titan/Zirkonlegierung, besteht, welche gegebenenfalls zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthält.
5. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass dieses eine Makrorauigkeit sowie eine der Makrorauigkeit überlagerte Mikrorauigkeit aufweist, wobei die Mikrorauigkeit durch chemische Ätzung der Oberfläche und/oder mittels elektrolytischer Behandlung hergestellt wurde, vorzugsweise durch Ätzen mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure,



- Salpetersäure oder einem Gemisch solcher Säuren oder durch Behandlung der Oberfläche mit Chlorwasserstoffsäure, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5.
6. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Transforming Growth Factor (TGF) aus der Gruppe der (i) Transforming Growth Factors beta (TGF- $\beta$ ) und/oder aus der Gruppe der (ii) Bone Morphogenic Proteine (BMP) ausgewählt ist.
  7. Implantat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend die Faktoren TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 4, und TGF- $\beta$ 5.
  8. Implantat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Bone Morphogenic Protein (BMP) ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend die Proteine BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12 und BMP-13.
  9. Implantat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Bone Morphogenic Proteine (BMP) ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Osteonectin, Bone Sialoprotein (BSP), Osteopontin, Osteocalcin, Osteostatin, Osteogenie und Osteo Growth Peptide (OGP).
  10. Implantat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteocalcine der Formel: H-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Glu-Pro-Arg-OH, entspricht.

11. Implantat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteocalcine der Formel: H-Gly-Phe-Gln-Glu-Ala-Tyr-Arg-Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH, entspricht.
12. Implantat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteocalcin der Formel: H-Tyr-Gln-Glu-Ala-Phe-Arg-Arg-Phe-Gly-Pro-Val-OH, entspricht.
13. Implantat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteocalcin der Formel: H-Tyr-Leu-Tyr-Gln-Trp-Leu-Gly-Ala-Pro-Val-Pro-Tyr-Pro-Asp-Pro-Leu-Gla-Pro-Arg-Arg-Gla-Val-Cys-Gla-Leu-Asn-Pro-Asp-Cys-Asp-Glu-Leu-Ala-Asp-His-Ile-Gly-Phe-Gln-Gln-Ala-Tyr-Arg-Arg-Phe-Tyr-Gly-Pro-Val-OH, entspricht.
14. Implantat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Osteogenic Growth Peptide (OGP) der Formel: H-Ala-Leu-Lys-Arg-Gln-Gly-Arg-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly-OH, entspricht.
15. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormone darstellt, mindestens einen Rest einer Aminosäure mit einem heterocyclischen Ring enthält, vorzugsweise den Rest von Prolin (Pro), Hydroxyprolin (Hypro), Tryptophan (Try) oder Histidin (His).
16. Implantat nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass das Systemic Hormone die Verbindung 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oder 1 $\alpha$ ,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oder 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> darstellt.
17. Implantat nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass die Metalloberfläche mit der Verbindung zu 5%-70%, vorzugsweise zu 8%-50% und insbesondere etwa 8%-20%,

belegt ist, bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht.

18. Implantat nach einem der Ansprüche 1-17, dadurch gekennzeichnet, dass dieses Implantat, mindestens jedoch dessen belegte Oberfläche, in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen ist, welche mit einem gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gas, vorzugsweise mit Stickstoff, Sauerstoff oder einem Edelgas und/oder zumindest teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls Zusatzstoffe enthält, befüllt ist.
19. Implantat nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser in der Umhüllung ein Polypeptid, welches einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Systemic Hormone darstellt, oder ein Gemisch solcher Verbindungen, enthält, vorzugsweise dieselbe Verbindung oder dasselbe Verbindungsgemisch, womit die Implantatoberfläche belegt ist.
20. Implantat nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser das Polypeptid oder das Polypeptidgemisch, in einer Konzentration im Bereich von 0.01  $\mu\text{Mol/l}$  bis 100  $\mu\text{Mol/l}$ , vorzugsweise 0.1  $\mu\text{Mol/l}$  bis 10  $\mu\text{Mol/l}$  und vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 1  $\mu\text{Mol/l}$ , enthält.
21. Implantat nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser anorganische Salze in Form von einwertigen Alkalikationen, vorzugsweise  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ , oder ein Gemisch von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ , mit entsprechenden Anionen und/oder zweiwertige Kationen in Form von wasserlöslichen anorganischen Salzen, vorzugsweise  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  und/oder  $\text{Mn}^{+2}$  in Form der Chloride, Chlorate, Nitrate, Phosphate und/oder Phosphonate, enthält.

22. Implantat nach Anspruch 18 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass das reine Wasser anorganische Salze in einer Gesamtmenge der genannten Kationen bzw. Anionen jeweils im Bereich von 50 mEq/l bis 250 mEq/l, vorzugsweise 100 mEq/l bis 200 mEq/l und vorzugsweise in einer Menge von etwa 150 mEq/l enthält.
23. Verfahren zur Herstellung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1-17, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufraut, dadurch gekennzeichnet, dass man anschließend
- (i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgeraute Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren behandelt bis eine hydroxylierte Oberfläche entstanden ist, vorzugsweise mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5; und
  - (ii) die Oberfläche mit einem Polypeptid, welches ein Osteogenic Growth Peptide (OGP) oder einen Transforming Growth Factor (TGF) oder ein Osteocalcin darstellt, oder mit einem Gemisch solcher Verbindungen, mindestens teilweise belegt.
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung in wässriger Lösung in einer Konzentration von mindestens 10 µMol/l (Mikromol pro Liter) mit der hydroxylierten Metalloberfläche in Kontakt zu bringt.
25. Die nach Anspruch 23 oder 24 hergestellten Implantate.

26. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um ein Zahnimplantat handelt.
27. Verfahren zum Einbringen eines osteogenen Implantats von wenigstens teilweise zylindrischer Form in eine Kavität eines Kieferknochens, dadurch gekennzeichnet, dass die Knochenoberfläche im Bereich der Kavität mit einem Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder einem Gemisch solcher Verbindungen, zumindest teilweise in Kontakt gebracht wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 03/00013

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/34 A61F2/30 A61C8/00 C07K14/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 85068 A (UNIVERSITÄT HEIDELBERG) 15 November 2001 (2001-11-15) page 8, line 19 - line 26 page 14; claims 12,24 ---	1,3
X	DE 199 49 890 A (COPF) 7 June 2001 (2001-06-07)	1
Y	column 4, line 51 - line 59  column 5, line 46 - line 58 column 6, line 39 - line 49 abstract; claim 21 --- -/-	2,4-6,8, 18, 21-23, 25,26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2003

Date of mailing of the international search report

21/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2000, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 03/00013

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 44305 A (INSTITUT STRAUMANN) 3 August 2000 (2000-08-03)  abstract; claims 1-5,7-9,12,17 ---	2,4-6,8, 18, 21-23,25
Y	US 6 214 049 B1 (GAYER) 10 April 2001 (2001-04-10)	26
A	column 7, line 18; claims 6,11; figure 11 ---	1,2,5-8, 23,25
A	EP 0 806 212 A (MATRIX MEDICAL) 12 November 1997 (1997-11-12) page 3, line 10 - line 14 page 5, line 24 - line 40 ---	1-3,5,6, 9,23,25
A	WO 00 72777 A (NOBEL BIO CARE) 7 December 2000 (2000-12-07) page 1 abstract; claims 1,11,16,19,22,26,28 ---	1,2,5-8, 23,25,26
A	WO 96 16611 A (IMPLANT INNOVATIONS) 6 June 1996 (1996-06-06) abstract; claims 1,4,5,8,11 ---	1,2,5, 23,25,26
A	US 6 165 925 A (RIEGER) 26 December 2000 (2000-12-26) cited in the application the whole document ---	3
A	US 5 922 029 A (WAGNER) 13 July 1999 (1999-07-13) the whole document ---	5,23
A	EP 0 834 740 A (EISAI) 8 April 1998 (1998-04-08) the whole document ---	9-14
A	US 5 681 701 A (HARRIS) 28 October 1997 (1997-10-28) the whole document ---	9-14
A	WO 95 28973 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 2 November 1995 (1995-11-02) ---	
A	WO 99 01089 A (BROWN UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 14 January 1999 (1999-01-14) ---	
A	EP 0 388 576 A (INSTITUT STRAUMANN) 26 September 1990 (1990-09-26) cited in the application ---	
A	WO 93 00432 A (GENETICS INSTITUTE) 7 January 1993 (1993-01-07) cited in the application ---	

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 03/00013

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 26893 A (GENETICS INSTITUTE) 24 November 1994 (1994-11-24) cited in the application -----	
A	WO 94 26892 A (GENETICS INSTITUTE) 24 November 1994 (1994-11-24) cited in the application -----	
A	WO 95 16035 A (GENETICS INSTITUTE) 15 June 1995 (1995-06-15) cited in the application -----	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/CH 03/00013

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0185068	A	15-11-2001	DE 10022260 A1 AU 6028001 A WO 0185068 A1	29-11-2001 20-11-2001 15-11-2001
DE 19949890	A	07-06-2001	DE 19949890 A1	07-06-2001
WO 0044305	A	03-08-2000	EP 1023910 A1 WO 0044305 A1 AU 3150600 A CA 2360580 A1 EP 1150620 A1 JP 2002535074 T	02-08-2000 03-08-2000 18-08-2000 03-08-2000 07-11-2001 22-10-2002
US 6214049	B1	10-04-2001	US 6461385 B1	08-10-2002
EP 806212	A	12-11-1997	EP 0806212 A1 AT 226453 T CA 2205104 A1 CA 2205107 A1 DE 69716505 D1 EP 0806211 A1 US 6136369 A US 6146686 A US 6344061 B1 US 6069295 A US 6143948 A	12-11-1997 15-11-2002 10-11-1997 10-11-1997 28-11-2002 12-11-1997 24-10-2000 14-11-2000 05-02-2002 30-05-2000 07-11-2000
WO 0072777	A	07-12-2000	SE 514323 C2 AU 5260900 A EP 1196110 A1 JP 2003500160 T WO 0072777 A1 SE 9901971 A	12-02-2001 18-12-2000 17-04-2002 07-01-2003 07-12-2000 01-12-2000
WO 9616611	A	06-06-1996	AU 4505196 A BR 9509934 A EP 0794745 A1 JP 11511662 T NO 972425 A WO 9616611 A1 US 2001004711 A1 US 5876453 A US 5603338 A US 5863201 A	19-06-1996 27-01-1998 17-09-1997 12-10-1999 28-05-1997 06-06-1996 21-06-2001 02-03-1999 18-02-1997 26-01-1999
US 6165925	A	26-12-2000	CH 688894 A5 US 5824089 A AT 199312 T DE 59409659 D1 EP 0624360 A1	15-05-1998 20-10-1998 15-03-2001 05-04-2001 07-11-1994
US 5922029	A	13-07-1999	US 5507815 A US 6193762 B1 US 5258098 A	16-04-1996 27-02-2001 02-11-1993
EP 834740	A	08-04-1998	JP 9329600 A EP 0834740 A1 WO 9738309 A1	22-12-1997 08-04-1998 16-10-1997

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/CH 03/00013

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5681701	A	28-10-1997	US	5691175 A		25-11-1997
			AT	225848 T		15-10-2002
			AU	7327694 A		13-02-1995
			DE	69431531 D1		14-11-2002
			EP	0743982 A1		27-11-1996
			WO	9502687 A1		26-01-1995
			US	5693511 A		02-12-1997
WO 9528973	A	02-11-1995	US	5947893 A		07-09-1999
			AU	2398895 A		16-11-1995
			WO	9528973 A1		02-11-1995
			US	5876446 A		02-03-1999
WO 9901089	A	14-01-1999	CA	2301064 A1		14-01-1999
			EP	1006945 A1		14-06-2000
			WO	9901089 A1		14-01-1999
EP 388576	A	26-09-1990	DE	58905636 D1		21-10-1993
			DK	76490 A		24-09-1990
			EP	0388576 A1		26-09-1990
			ES	2044211 T3		01-01-1994
			FI	102947 B1		31-03-1999
			JP	3047264 A		28-02-1991
			JP	3047373 B2		29-05-2000
			US	5456723 A		10-10-1995
WO 9300432	A	07-01-1993	AT	175441 T		15-01-1999
			AU	652472 B2		25-08-1994
			AU	2269992 A		25-01-1993
			CA	2108770 A1		26-12-1992
			DE	69228118 D1		18-02-1999
			DE	69228118 T2		19-08-1999
			DK	592562 T3		30-08-1999
			EP	0592562 A1		20-04-1994
			ES	2127757 T3		01-05-1999
			JP	6508990 T		13-10-1994
			KR	255415 B1		01-05-2000
			US	5661007 A		26-08-1997
			WO	9300432 A1		07-01-1993
			US	6287816 B1		11-09-2001
			US	6034061 A		07-03-2000
WO 9426893	A	24-11-1994	AU	677849 B2		08-05-1997
			AU	6910794 A		12-12-1994
			BR	9406716 A		06-02-1996
			EP	0698095 A1		28-02-1996
			FI	955420 A		08-01-1996
			JP	9501305 T		10-02-1997
			KR	231640 B1		01-12-1999
			NO	954525 A		09-11-1995
			OA	10192 A		18-12-1996
			WO	9426893 A1		24-11-1994
			US	5637480 A		10-06-1997
			US	5703043 A		30-12-1997
			US	5932216 A		03-08-1999
WO 9426892	A	24-11-1994	AU	678582 B2		05-06-1997
			AU	6910594 A		12-12-1994

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/CH 03/00013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9426892	A	BR 9406715 A	06-02-1996	
		EP 0698094 A1	28-02-1996	
		FI 955419 A	08-01-1996	
		JP 9501304 T	10-02-1997	
		KR 227406 B1	01-12-1999	
		NO 954492 A	08-11-1995	
		OA 10191 A	18-12-1996	
		WO 9426892 A1	24-11-1994	
		US 5639638 A	17-06-1997	
		US 6340668 B1	22-01-2002	
		US 5700911 A	23-12-1997	
		US 6437111 B1	20-08-2002	
WO 9516035	A	15-06-1995	US 6027919 A	22-02-2000
			AU 689184 B2	26-03-1998
			AU 1301395 A	27-06-1995
			CA 2176942 A1	15-06-1995
			EP 0733109 A1	25-09-1996
			FI 962350 A	16-07-1996
			JP 9506261 T	24-06-1997
			KR 249923 B1	15-03-2000
			NO 962304 A	04-06-1996
			TW 464690 B	21-11-2001
			WO 9516035 A2	15-06-1995
			US 5658882 A	19-08-1997
			US 6284872 B1	04-09-2001
			US 2002160494 A1	31-10-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Informations Aktenzeichen

PCT/CH 03/00013

<b>A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61L27/34 A61F2/30 A61C8/00 C07K14/51		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RESEARCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EP0-Internal		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 85068 A (UNIVERSITÄT HEIDELBERG) 15. November 2001 (2001-11-15) Seite 8, Zeile 19 - Zeile 26 Seite 14; Ansprüche 12,24 ---	1,3
X	DE 199 49 890 A (COFF) 7. Juni 2001 (2001-06-07)	1
Y	Spalte 4, Zeile 51 - Zeile 59  Spalte 5, Zeile 46 - Zeile 58 Spalte 6, Zeile 39 - Zeile 49 Zusammenfassung; Anspruch 21 ---	2,4-6,8, 18, 21-23, 25,26
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließendes internationaler Recherchenbericht	
13. Februar 2003	21/02/2003	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Beauftragter  Klein, C	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Batr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 44305 A (INSTITUT STRAUMANN) 3. August 2000 (2000-08-03)  Zusammenfassung; Ansprüche 1-5,7-9,12,17 ---	2,4-6,8, 18, 21-23,25
Y	US 6 214 049 B1 (GAYER) 10. April 2001 (2001-04-10) ---	26
A	Spalte 7, Zeile 18; Ansprüche 6,11; Abbildung 11 ---	1,2,5-8, 23,25
A	EP 0 806 212 A (MATRIX MEDICAL) 12. November 1997 (1997-11-12) Seite 3, Zeile 10 - Zeile 14 Seite 5, Zeile 24 - Zeile 40 ---	1-3,5,6, 9,23,25
A	WO 00 72777 A (NOBEL BIO CARE) 7. Dezember 2000 (2000-12-07) Seite 1 Zusammenfassung; Ansprüche 1,11,16,19,22,26,28 ---	1,2,5-8, 23,25,26
A	WO 96 16611 A (IMPLANT INNOVATIONS) 6. Juni 1996 (1996-06-06) Zusammenfassung; Ansprüche 1,4,5,8,11 ---	1,2,5, 23,25,26
A	US 6 165 925 A (RIEGER) 26. Dezember 2000 (2000-12-26) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	3
A	US 5 922 029 A (WAGNER) 13. Juli 1999 (1999-07-13) das ganze Dokument ---	5,23
A	EP 0 834 740 A (EISAI) 8. April 1998 (1998-04-08) das ganze Dokument ---	9-14
A	US 5 681 701 A (HARRIS) 28. Oktober 1997 (1997-10-28) das ganze Dokument ---	9-14
A	WO 95 28973 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 2. November 1995 (1995-11-02) ---	
A	WO 99 01089 A (BROWN UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 14. Januar 1999 (1999-01-14) ---	
A	EP 0 388 576 A (INSTITUT STRAUMANN) 26. September 1990 (1990-09-26) in der Anmeldung erwähnt ---	

-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00013

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 93 00432 A (GENETICS INSTITUTE) 7. Januar 1993 (1993-01-07) in der Anmeldung erwähnt -----	
A	WO 94 26893 A (GENETICS INSTITUTE) 24. November 1994 (1994-11-24) in der Anmeldung erwähnt -----	
A	WO 94 26892 A (GENETICS INSTITUTE) 24. November 1994 (1994-11-24) in der Anmeldung erwähnt -----	
A	WO 95 16035 A (GENETICS INSTITUTE) 15. Juni 1995 (1995-06-15) in der Anmeldung erwähnt -----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH 03/00013

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 27  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☐ Ansprüche Nr.   
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.   
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0185068	A	15-11-2001	DE 10022260 A1 AU 6028001 A WO 0185068 A1	29-11-2001 20-11-2001 15-11-2001
DE 19949890	A	07-06-2001	DE 19949890 A1	07-06-2001
WO 0044305	A	03-08-2000	EP 1023910 A1 WO 0044305 A1 AU 3150600 A CA 2360580 A1 EP 1150620 A1 JP 2002535074 T	02-08-2000 03-08-2000 18-08-2000 03-08-2000 07-11-2001 22-10-2002
US 6214049	B1	10-04-2001	US 6461385 B1	08-10-2002
EP 806212	A	12-11-1997	EP 0806212 A1 AT 226453 T CA 2205104 A1 CA 2205107 A1 DE 69716505 D1 EP 0806211 A1 US 6136369 A US 6146686 A US 6344061 B1 US 6069295 A US 6143948 A	12-11-1997 15-11-2002 10-11-1997 10-11-1997 28-11-2002 12-11-1997 24-10-2000 14-11-2000 05-02-2002 30-05-2000 07-11-2000
WO 0072777	A	07-12-2000	SE 514323 C2 AU 5260900 A EP 1196110 A1 JP 2003500160 T WO 0072777 A1 SE 9901971 A	12-02-2001 18-12-2000 17-04-2002 07-01-2003 07-12-2000 01-12-2000
WO 9616611	A	06-06-1996	AU 4505196 A BR 9509934 A EP 0794745 A1 JP 11511662 T NO 972425 A WO 9616611 A1 US 2001004711 A1 US 5876453 A US 5603338 A US 5863201 A	19-06-1996 27-01-1998 17-09-1997 12-10-1999 28-05-1997 06-06-1996 21-06-2001 02-03-1999 18-02-1997 26-01-1999
US 6165925	A	26-12-2000	CH 688894 A5 US 5824089 A AT 199312 T DE 59409659 D1 EP 0624360 A1	15-05-1998 20-10-1998 15-03-2001 05-04-2001 17-11-1994
US 5922029	A	13-07-1999	US 5507815 A US 6193762 B1 US 5258098 A	16-04-1996 27-02-2001 02-11-1993
EP 834740	A	08-04-1998	JP 9329600 A EP 0834740 A1 WO 9738309 A1	22-12-1997 08-04-1998 16-10-1997



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5681701 A	28-10-1997	US 5691175 A	25-11-1997
		AT 225848 T	15-10-2002
		AU 7327694 A	13-02-1995
		DE 69431531 D1	14-11-2002
		EP 0743982 A1	27-11-1996
		WO 9502687 A1	26-01-1995
		US 5693511 A	02-12-1997
WO 9528973 A	02-11-1995	US 5947893 A	07-09-1999
		AU 2398895 A	16-11-1995
		WO 9528973 A1	02-11-1995
		US 5876446 A	02-03-1999
WO 9901089 A	14-01-1999	CA 2301064 A1	14-01-1999
		EP 1006945 A1	14-06-2000
		WO 9901089 A1	14-01-1999
EP 388576 A	26-09-1990	DE 58905636 D1	21-10-1993
		DK 76490 A	24-09-1990
		EP 0388576 A1	26-09-1990
		ES 2044211 T3	01-01-1994
		FI 102947 B1	31-03-1999
		JP 3047264 A	28-02-1991
		JP 3047373 B2	29-05-2000
		US 5456723 A	10-10-1995
WO 9300432 A	07-01-1993	AT 175441 T	15-01-1999
		AU 652472 B2	25-08-1994
		AU 2269992 A	25-01-1993
		CA 2108770 A1	26-12-1992
		DE 69228118 D1	18-02-1999
		DE 69228118 T2	19-08-1999
		DK 592562 T3	30-08-1999
		EP 0592562 A1	20-04-1994
		ES 2127757 T3	01-05-1999
		JP 6508990 T	13-10-1994
		KR 255415 B1	01-05-2000
		US 5661007 A	26-08-1997
		WO 9300432 A1	07-01-1993
		US 6287816 B1	11-09-2001
		US 6034061 A	07-03-2000
WO 9426893 A	24-11-1994	AU 677849 B2	08-05-1997
		AU 6910794 A	12-12-1994
		BR 9406716 A	06-02-1996
		EP 0698095 A1	28-02-1996
		FI 955420 A	08-01-1996
		JP 9501305 T	10-02-1997
		KR 231640 B1	01-12-1999
		NO 954525 A	09-11-1995
		OA 10192 A	18-12-1996
		WO 9426893 A1	24-11-1994
		US 5637480 A	10-06-1997
		US 5703043 A	30-12-1997
		US 5932216 A	03-08-1999
WO 9426892 A	24-11-1994	AU 678582 B2	05-06-1997
		AU 6910594 A	12-12-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9426892 A		BR 9406715 A	06-02-1996
		EP 0698094 A1	28-02-1996
		FI 955419 A	08-01-1996
		JP 9501304 T	10-02-1997
		KR 227406 B1	01-12-1999
		NO 954492 A	08-11-1995
		OA 10191 A	18-12-1996
		WO 9426892 A1	24-11-1994
		US 5639638 A	17-06-1997
		US 6340668 B1	22-01-2002
		US 5700911 A	23-12-1997
		US 6437111 B1	20-08-2002
WO 9516035 A	15-06-1995	US 6027919 A	22-02-2000
		AU 689184 B2	26-03-1998
		AU 1301395 A	27-06-1995
		CA 2176942 A1	15-06-1995
		EP 0733109 A1	25-09-1996
		FI 962350 A	16-07-1996
		JP 9506261 T	24-06-1997
		KR 249923 B1	15-03-2000
		NO 962304 A	04-06-1996
		TW 464690 B	21-11-2001
		WO 9516035 A2	15-06-1995
		US 5658882 A	19-08-1997
		US 6284872 B1	04-09-2001
		US 2002160494 A1	31-10-2002

**SURFACE-MODIFIED IMPLANTS****Publication number:** JP2005526541 (T)**Publication date:** 2005-09-08**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

**- international:** A61C8/00; A61F2/28; A61F2/30; A61F2/38; A61L27/00; A61L27/06; A61L27/34; C07K14/51; A61F2/00; A61C8/00; A61F2/28; A61F2/30; A61F2/38; A61L27/00; C07K14/435; A61F2/00; (IPC1-7): A61L27/00; A61C8/00; A61F2/28; A61F2/38

**- European:** A61C8/00E; A61F2/30L; A61L27/06; A61L27/34; C07K14/51

**Application number:** JP20030559567T 20030114**Priority number(s):** CH20020000088 20020121; WO2003CH00013 20030114**Also published as:**

 WO03059407 (A1)  
 US2005064007 (A1)  
 SE0401722 (A)  
 SE528674 (C2)  
 GB2401074 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 2005526541 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 03059407 (A1)**

The invention relates to an osteogenic implant with improved osteointegration properties. Said implant consists of titanium or a titanium base alloy and has an at least partially roughed-up surface. Said surface, in the hydroxylated state, is at least partially coated with a polypeptide, namely a transforming growth factor (TGF) or a systemic hormone, or with a mixture of such compounds.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide